

**FATORES PREDITORES DE
TRANSFORMAÇÃO
HEMORRÁGICA EM
PACIENTES COM AVC
ISQUÊMICO NA REGIÃO
AMAZÔNICA: UM ESTUDO
PROSPECTIVO**

**PREDICTIVE FACTORS OF HEMORRHAGIC TRANSFORMATION IN
PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN THE AMAZON REGION: A
PROSPECTIVE STUDY**

Ciências da Saúde • 14/05/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/778637459](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/778637459)

Cleiton Mendes Honorato Sousa¹

Dandara Garcia Menezes Régis²

Jandervam Figueiredo Régis Júnior³

Erica Vilar Ramalho de Souza⁴

Diego Rodrigues da Silva⁵

Maitê Christina Farias⁶

Ronan Sales Farias⁷

Danyelle Cynthia Tavares Pinangé Gomes⁸

Jarlanne Ferreira Diniz⁹

José Carlos Novais da Fonseca Junior¹⁰

RESUMO

A transformação hemorrágica (TH) é uma complicação frequente e potencialmente grave do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), resultante da ruptura da barreira hematoencefálica no território infartado, e representa um dos principais determinantes de mortalidade e incapacidade funcional nessa população. O presente estudo teve como objetivo identificar e sintetizar, por meio de revisão integrativa da literatura, os principais fatores preditores de TH em pacientes com AVCi, com ênfase nas implicações para a prática clínica na Região Amazônica. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO e Cochrane Library, com publicações entre 2015 e 2025, utilizando descritores em português, inglês e espanhol combinados com operadores booleanos. Dos 418 artigos identificados, 20 foram incluídos na análise final após aplicação dos critérios de elegibilidade. A síntese narrativa dos achados evidenciou que os fatores preditores mais consistentemente associados à TH são: gravidade clínica elevada pelo score NIHSS, hiperglicemia na admissão, fibrilação atrial, uso prévio de anticoagulante e grande volume de infarto à neuroimagem. Modelos de aprendizado de máquina que combinam variáveis clínicas, laboratoriais e imagenológicas demonstraram c-index de até 0,83, reforçando a viabilidade de estratificação de risco multiparamétrica. No contexto amazônico, o tempo prolongado entre o início dos sintomas e o atendimento hospitalar — reflexo das grandes distâncias geográficas, das dificuldades de acesso fluvial e da escassez de unidades de AVC — representa fator agravante regional com impacto direto no risco de TH. Os resultados apontam para a necessidade de ferramentas de estratificação de risco adaptadas à realidade local e de intervenções estruturais que ampliem o acesso ao tratamento de reperfusão nos municípios do interior da Amazônia.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral isquêmico; Transformação hemorrágica; Fatores preditores; Barreira hematoencefálica; Amazônia.

ABSTRACT

Hemorrhagic transformation (HT) is a frequent and potentially severe complication of ischemic stroke (IS), resulting from disruption of the blood-brain barrier within the infarcted territory, and represents one of the main determinants of mortality and functional disability in this population. This study aimed to identify and synthesize, through an integrative literature review, the main predictive factors for HT in patients with IS, with emphasis on the implications for clinical practice in the Brazilian Amazon Region. The search was conducted in PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, and Cochrane Library databases, covering publications from 2015 to 2025, using descriptors in Portuguese, English, and Spanish combined with Boolean operators. Of the 418 articles identified, 20 were included in the final analysis after applying eligibility criteria. The narrative synthesis of findings showed that the most consistently identified predictors of HT are: high clinical severity as measured by the NIHSS score, admission hyperglycemia, atrial fibrillation, prior anticoagulant use, and large infarct volume on neuroimaging. Machine learning models combining clinical, laboratory, and neuroimaging variables achieved c-index values of up to 0.83, supporting the feasibility of multiparametric risk stratification. In the Amazon context, the prolonged time between symptom onset and hospital arrival — a consequence of vast geographic distances, limited river access, and the scarcity of stroke units — represents a regional aggravating factor with direct impact on HT risk. The findings highlight the need for risk stratification tools adapted to the local reality and for structural interventions to expand access to

reperfusion therapy in inland municipalities of the Amazon.

Keywords: Ischemic stroke; Hemorrhagic transformation; Predictive factors; Blood-brain barrier; Amazon.

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte e incapacidade funcional no Brasil e a segunda causa de mortalidade no mundo (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). No país, os dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade apontam que os óbitos por AVC foram de 76.382 em 2020, 81.822 em 2021, 87.749 em 2022 e 84.931 em 2023, configurando um cenário de alta morbimortalidade que exige respostas sistemáticas e baseadas em evidências (SBAVC, 2025). O AVC isquêmico (AVCi), responsável por aproximadamente 87% dos casos, resulta da oclusão de um vaso cerebral com consequente privação de oxigênio e necrose do tecido nervoso (Martins et al., 2023).

A transformação hemorrágica (TH) consiste no sangramento que ocorre na área isquêmica após o evento inicial, podendo ser de natureza petequial ou configurar hematoma parenquimatoso com *mass effect* significativo (Kovacs et al., 2023). Sua incidência varia amplamente conforme os critérios diagnósticos utilizados e o perfil da população estudada: está presente em até 43% dos pacientes não tratados com trombólise e em até 5% dos casos tratados com *alteplase* em forma sintomática e clinicamente relevante (Neaca et al., 2025). A TH sintomática é particularmente temida por estar associada a elevação da mortalidade e piora funcional a longo prazo.

Os mecanismos fisiopatológicos da TH envolvem a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), mediada sobretudo pela ativação

de metaloproteinases da matriz extracelular, em especial a MMP-9, que degrada os componentes da membrana basal endotelial e permite a extravasação de sangue para o parênquima cerebral isquêmico (Babenko et al., 2023). O processo é agravado pelo estresse oxidativo, pela resposta inflamatória local e pelo uso de agentes trombolíticos, que ampliam a permeabilidade vascular (Neaca et al., 2025).

Na Região Amazônica, o cenário é particularmente desafiador. Estudos realizados no estado do Pará demonstraram tendência crescente da mortalidade por AVC, atribuída em parte às dificuldades de acesso a serviços de neurologia e neurorradiologia, ao tempo prolongado entre o início dos sintomas e o atendimento hospitalar e à infrequência do uso de protocolos de terapia de reperfusão dentro da janela terapêutica (Rezende; Amorim; Sousa, 2021). Esses fatores influenciam diretamente o risco de TH e os desfechos clínicos dos pacientes.

Diante dessa realidade, o presente estudo tem como objetivo identificar os fatores clínicos, laboratoriais e imagenológicas preditores de TH em pacientes com AVCi atendidos em hospital de referência da Região Amazônica, contribuindo para a definição de estratégias de estratificação de risco regionalmente adaptáveis.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Transformação Hemorrágica: Definições, Classificação e Fisiopatologia

A TH é definida como o sangramento espontâneo dentro de uma área de infarto cerebral, podendo ocorrer naturalmente após o AVCi ou como consequência da terapia de reperfusão (Kovacs et al., 2023).

A classificação mais utilizada em estudos clínicos é a do ECASS II, que divide a TH em quatro categorias: infarto hemorrágico tipo 1 (IH1), caracterizado por pequenas petéquias ao longo das margens do infarto; infarto hemorrágico tipo 2 (IH2), com confluência de petéquias dentro da área isquêmica sem efeito de massa; hematoma parenquimatoso tipo 1 (HP1), com hemorragia menor que 30% da área de infarto e leve efeito de massa; e hematoma parenquimatoso tipo 2 (HP2), com hemorragia maior que 30% da área de infarto e significativo efeito de massa, sendo este o padrão associado a piores desfechos clínicos (Honig et al., 2022).

A fisiopatologia da TH é multifatorial e centra-se na ruptura da barreira hematoencefálica (BHE). Durante a isquemia cerebral, a depleção energética leva à disfunção endotelial e à ativação de metaloproteinases da matriz, com destaque para a MMP-9, que degrada a membrana basal vascular e rompe as juntas estreitas entre as células endoteliais (Babenko et al., 2023). A reperfusão, seja espontânea ou induzida, agrava esse processo ao aumentar o aporte de radicais livres de oxigênio ao tecido previamente isquêmico, potencializando a permeabilidade vascular e o risco de extravasação sanguínea (Thomas et al., 2021).

Sun et al. (2023), em metanálise com 57 estudos e 18.368 pacientes, consolidaram que os fatores de risco mais consistentemente associados à TH são: tamanho do infarto, escore NIHSS elevado, fibrilação atrial de origem cardíaca, hiperglicemia na admissão, uso de anticoagulantes e pressão arterial sistólica elevada. Os autores destacaram que a combinação de múltiplos fatores de risco eleva exponencialmente a probabilidade de TH, o que reforça a importância de modelos de estratificação multivariada na avaliação clínica.

Neaca et al. (2025), em estudo de coorte com 356 pacientes submetidos à trombólise intravenosa, identificaram que a TH ocorreu em 18,8% dos casos, com predomínio de formas petequiais, e que os preditores mais relevantes foram a hiperglicemia, o volume do infarto e a pressão de pulso elevada. Esses achados reforçam a necessidade de controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial no período pós-AVC como medidas protetórias contra a TH.

2.2. Fatores Preditores Clínicos e Laboratoriais

Entre os fatores clínicos preditores de TH, o escore da National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) é o mais utilizado como indicador de gravidade do AVCi. Escores mais elevados refletem maiores áreas de infarto e, conseqüentemente, maior risco de TH (Kovacs et al., 2023). Thomas et al. (2021) revisaram os dados de múltiplos ensaios clínicos e confirmaram que o NIHSS acima de 15 pontos está associado a risco até três vezes maior de TH do que escores abaixo de 10 pontos.

A fibrilação atrial (FA) representa o substrato cardíaco mais relevante para a TH no contexto dos AVCi cardíaco-embólicos. A FA favorece a formação de trombos de grande volume que, ao ocluir artérias de maior calibre, produzem infartos extensos, com maior área de BHE comprometida e, portanto, maior risco de TH (Sun et al., 2023). O uso prévio de anticoagulantes em pacientes com FA também contribui para o risco de TH, especialmente quando o tratamento não está adequadamente monitorado, havendo risco de sangramento pós-reperusão em áreas com BHE comprometida.

A hiperglicemia na admissão é um dos preditores laboratoriais mais consistentes de TH. Glicemias superiores a 140 mg/dL nas primeiras

horas após o AVCi agravam a disfunção endotelial, amplificam a resposta inflamatória e aumentam a atividade das MMP-9, favorecendo a ruptura da BHE (Neaca et al., 2025). Estudos prospectivos demonstram que a hiperglicemia é um fator de risco independente para TH mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus, sugerindo que o estresse metabólico agudo durante o evento isquêmico é em si um preditor relevante (Sun et al., 2023).

Além desses fatores, Wang et al. (2025), em metanálise e sobre modelos de aprendizado de máquina para predição de TH com 83 estudos e 88.197 pacientes, identificaram que os modelos preditivos combinando variáveis clínicas, laboratoriais e imagenológicas alcançaram c-index de 0,832, demonstrando alta acurácia preditiva. Esses resultados confirmam que a TH é predictível quando múltiplos fatores são avaliados em conjunto.

2.3. Fatores Imagenológicos e Relacionados Ao Tratamento

A neuroimagem desempenha papel central tanto no diagnóstico do AVCi quanto na avaliação do risco de TH. O escore ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), obtido a partir da tomografia computadorizada de crânio sem contraste, permite a quantificação precoce da extensão do infarto e tem sido consistentemente associado ao risco de TH: escores mais baixos indicam maior extensão do infarto e maior probabilidade de TH (Javed et al., 2022). A ressonância magnética com sequências de difusão permite uma estimativa ainda mais precisa do volume do core isquêmico e das áreas de penumbra, informando a decisão sobre a elegibilidade para trombólise e trombectomia mecânica.

O tempo desde o início dos sintomas até o início do tratamento é um fator crítico para o risco de TH. Em geral, o tratamento com alteplase intravenosa deve ser iniciado em até 4,5 horas do início dos sintomas, e o risco de TH aumenta proporcionalmente ao atraso no tratamento (Neaca et al., 2025). Javed et al. (2022), em estudo sobre preditores de transformação hemorrágica após trombectomia mecânica, identificaram que histórico de AVC prévio, escore ASPECTS baixo e grau de recanalização TICI 2B-3 foram preditores independentes de transformação hemorrágica radiológica, enquanto o INR elevado foi o único preditor independente de TH sintomática pós-trombectomia.

A pressão arterial no período pós-reperfusão também representa uma variável imagenológica e fisiológica relevante. Neaca et al. (2025) demonstraram que a variabilidade pressórica elevada nas primeiras 24 horas após o AVCi está independentemente associada à ocorrência de TH, sugerindo que o manejo pressórico estrito, com evitamento de picos hipertensivos, pode reduzir o risco de sangramento intraparenquimatoso pós-isquêmico.

2.4. AVC Isquêmico e Transformação Hemorrágica na Região Amazônica: Contexto e Desafios

A Região Amazônica apresenta particularidades que influenciam diretamente o manejo do AVCi e o risco de TH. O perfil epidemiológico regional inclui alta prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemias, condições que compreendem os principais fatores de risco para AVCi e para TH (Rezende; Amorim; Sousa, 2021). A mortalidade por AVC no estado do Pará, evidenciada por séries temporais analisadas por Duarte et al. (2024), demonstrou tendência crescente ao longo das últimas

duas décadas, com desigualdades expressivas entre municípios com e sem serviços de neurologia.

O tempo prolongado entre o início dos sintomas e o atendimento hospitalar é uma característica epidemiológica central da Região Amazônica, reflexo das grandes distâncias geográficas, das dificuldades de acesso fluvial e da escassez de unidades de AVC fora dos grandes centros urbanos (Rezende; Amorim; Sousa, 2021). Esse retardo aumenta o volume do core isquêmico e a extensão do dano à BHE, elevando o risco de TH mesmo quando o tratamento de reperfusão é ofertado dentro da janela terapêutica.

Santos et al. (2024), ao analisarem a epidemiologia da mortalidade por AVC no Brasil entre 2013 e 2022, identificaram que as regiões Norte e Nordeste apresentaram maior proporção de óbitos em idades mais jovens, o que pode refletir tanto o subdiagnóstico de fatores de risco quanto o acesso tardio ao tratamento. Esse dado impõe a necessidade de estudos específicos sobre a realidade amazônica, que permitam o desenho de intervenções adaptadas às peculiaridades do território e da população local.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite a síntese de conhecimentos produzidos sobre um determinado tema a partir de estudos com diferentes delineamentos, possibilitando a construção de uma compreensão abrangente e atualizada sobre o problema investigado (Souza; Silva; Carvalho, 2010). Esse tipo de revisão é especialmente adequado para temas de relevância clínica em que há heterogeneidade

metodológica entre os estudos disponíveis, como é o caso dos fatores preditores de transformação hemorrágica no AVCi. O estudo seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para a condução e o relato das etapas da revisão.

3.2. Pergunta Norteadora

A questão norteadora da revisão foi elaborada com base na estratégia PICO: quais são os fatores clínicos, laboratoriais e imagenológicos preditores de transformação hemorrágica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, com ênfase em populações de países em desenvolvimento e regiões com acesso limitado ao tratamento de reperfusão?

3.3. Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi realizada entre fevereiro e abril de 2025, nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, Scopus e Cochrane Library. Foram consultadas também as referências bibliográficas dos artigos selecionados para identificar estudos relevantes não capturados pela busca eletrônica, estratégia denominada busca manual ou snowballing.

Os descritores foram combinados com operadores booleanos AND e OR, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola: "acidente vascular cerebral isquêmico" / "ischemic stroke" / "accidente cerebrovascular isquémico", "transformação hemorrágica" / "hemorrhagic transformation", "fatores preditores" / "predictive factors" / "risk factors", "trombólise" / "thrombolysis", "barreira hematoencefálica" / "blood-brain barrier", "hiperglicemia" / "hyperglycemia", "fibrilação atrial" / "atrial fibrillation" e "Amazônia" / "Amazon" / "Brazil".

3.4. Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos publicados entre 2015 e 2025; artigos originais, revisões sistemáticas e metanálises; publicações em português, inglês ou espanhol; estudos realizados com populações adultas com diagnóstico confirmado de AVCi; e trabalhos que investigassem ao menos um fator clínico, laboratorial ou imagenológico associado à ocorrência de transformação hemorrágica. Foram também incluídos estudos epidemiológicos sobre o perfil do AVCi na Região Amazônica e no Brasil que contribuíssem para a contextualização regional do problema.

Foram excluídos estudos realizados exclusivamente com modelos animais, relatos de caso isolados sem discussão de fatores de risco, cartas ao editor sem dados originais, editoriais opinativos, estudos duplicados entre bases de dados e publicações sem disponibilidade do texto completo após solicitação aos autores.

3.5. Seleção dos Estudos e Extração dos Dados

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas independentes. Na primeira, dois revisores avaliaram os títulos e resumos de todos os artigos identificados na busca, excluindo aqueles claramente fora dos critérios de elegibilidade. Na segunda etapa, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra e avaliados quanto à pertinência, qualidade metodológica e contribuição para os objetivos da revisão. Os casos de discordância entre os revisores foram resolvidos por consenso após discussão fundamentada nos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

A extração dos dados foi padronizada por meio de um instrumento elaborado pelos autores, contemplando: identificação do estudo

(autores, ano, país, periódico), delineamento metodológico, características da amostra, fatores preditores investigados, método de avaliação da transformação hemorrágica, principais resultados e limitações relatadas pelos autores.

3.6. Síntese dos Resultados

Ao todo, foram identificados 418 artigos nas bases de dados consultadas. Após a remoção de duplicatas e a aplicação dos critérios de elegibilidade, 20 artigos foram incluídos na análise final. A síntese foi conduzida de forma narrativa, organizando os achados em torno dos eixos temáticos centrais da revisão: fisiopatologia e classificação da transformação hemorrágica, fatores preditores clínicos e laboratoriais, fatores imagenológicos e relacionados ao tratamento, e perfil epidemiológico do AVCi na Região Amazônica e no Brasil.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Transformação Hemorrágica: Definição, Classificação e Fisiopatologia

A transformação hemorrágica (TH) consiste no sangramento que ocorre espontaneamente ou em decorrência da terapia de reperfusão dentro da área de infarto cerebral previamente estabelecida (Kovacs et al., 2023). A classificação mais amplamente utilizada em estudos clínicos é a do European Cooperative Acute Stroke Study II (ECASS II), que divide a TH em quatro padrões: infarto hemorrágico tipo 1 (IH1), com pequenas petéquias nas margens do infarto; infarto hemorrágico tipo 2 (IH2), com confluência de petéquias sem efeito de massa significativo; hematoma parenquimatoso tipo 1 (HP1), com hemorragia inferior a 30% da área

do infarto e leve efeito de massa; e hematoma parenquimatoso tipo 2 (HP2), com hemorragia superior a 30% da área do infarto e importante efeito de massa, sendo este último o padrão associado aos piores desfechos clínicos (Honig et al., 2022).

A fisiopatologia da TH é multifatorial e centra-se na ruptura da barreira hematoencefálica (BHE). Durante a isquemia cerebral, a depleção energética promove disfunção endotelial e ativação de metaloproteinases da matriz extracelular, com destaque para a MMP-9, que degrada os componentes da membrana basal vascular e compromete as junções estreitas entre as células endoteliais, aumentando a permeabilidade do leito microvascular (Babenko et al., 2023). A reperfusão, seja espontânea ou induzida terapêuticamente, agrava esse processo ao intensificar a geração de radicais livres de oxigênio no tecido previamente isquêmico, ampliando a permeabilidade vascular e favorecendo a extravasação sanguínea para o parênquima cerebral (Thomas et al., 2021).

A incidência de TH varia amplamente na literatura conforme os critérios diagnósticos adotados e o perfil da população estudada, estando presente em até 43% dos pacientes não tratados com trombólise e em cerca de 5% dos casos tratados com alteplase na forma sintomática e clinicamente relevante (Neaca et al., 2025). Honig et al. (2022), em revisão sistemática quantitativa, consolidaram que a prevalência de TH radiológica é substancialmente maior do que a sintomática, e que as formas petequiais representam a maioria dos casos, enquanto os hematomas parenquimatosos, embora menos frequentes, concentram os casos de piora neurológica e mortalidade elevada.

4.2. Fatores Preditores Clínicos e Laboratoriais

Entre os fatores clínicos preditores de TH, o escore da National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) é o indicador de gravidade do AVCi mais consistentemente associado ao risco de sangramento intraparenquimatoso pós-isquêmico (Kovacs et al., 2023). Thomas et al. (2021) confirmaram, a partir da revisão de múltiplos ensaios clínicos, que escores NIHSS acima de 15 pontos estão associados a risco até três vezes maior de TH em comparação com escores inferiores a 10 pontos, reflexo de que infartos mais extensos comprometem maior área de BHE e produzem condições mais favoráveis ao sangramento secundário.

A fibrilação atrial (FA) representa o substrato cardíaco mais relevante para a TH no contexto dos AVCis cardioembólicos, pois favorece a formação de trombos de grande volume que, ao ocluir artérias de maior calibre, produzem infartos extensos com ampla área de BHE comprometida e, portanto, maior risco de hemorragia secundária (Sun et al., 2023). O uso prévio de anticoagulantes em pacientes com FA acrescenta uma camada adicional de risco, especialmente quando o tratamento não está adequadamente monitorado, criando condições para sangramento mais exuberante nas áreas com BHE já fragilizada pelo processo isquêmico (Neaca et al., 2025).

A hiperglicemia na admissão é um dos preditores laboratoriais mais consistentes e clinicamente relevantes de TH. Glicemias superiores a 140 mg/dL nas primeiras horas após o AVCi agravam a disfunção endotelial, amplificam a resposta inflamatória local e aumentam a atividade da MMP-9, acelerando a degradação da membrana basal vascular e a ruptura da BHE (Babenko et al., 2023). Sun et al. (2023), em metanálise com 57 estudos e 18.368 pacientes, demonstraram que a hiperglicemia foi preditor independente de TH com odds ratio de 1,85, sendo relevante mesmo em pacientes sem diagnóstico

prévio de diabetes mellitus, o que sugere que o estresse metabólico agudo durante o evento isquêmico constitui, por si só, fator de risco significativo.

Wang et al. (2025), em metanálise sobre modelos de aprendizado de máquina para predição de TH incluindo 83 estudos e 88.197 pacientes, identificaram que modelos combinando variáveis clínicas, laboratoriais e de neuroimagem alcançaram c-index de 0,832, sensibilidade de 0,82 e especificidade de 0,78, demonstrando que a TH é preditível com boa acurácia quando múltiplos fatores são avaliados conjuntamente. Os autores destacam que os modelos combinados apresentaram desempenho significativamente superior aos modelos baseados em variáveis isoladas, reforçando a necessidade de abordagens de estratificação de risco multiparamétricas na prática clínica.

4.3. Fatores Imagenológicos e Relacionados Ao Tratamento

A neuroimagem desempenha papel central na avaliação do risco de TH. O escore ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), obtido a partir da tomografia computadorizada de crânio sem contraste, quantifica precocemente a extensão do infarto e tem sido consistentemente associado ao risco de TH: escores mais baixos indicam infartos mais extensos e probabilidade maior de hemorragia secundária (Javed et al., 2022). A ressonância magnética com sequências de difusão permite estimação ainda mais precisa do volume do core isquêmico e das áreas de penumbra, subsidiando decisões sobre elegibilidade para trombólise e trombectomia mecânica com maior grau de individualização.

Javed et al. (2022), em estudo sobre preditores de transformação hemorrágica após trombectomia mecânica, identificaram que histórico de AVC prévio, escore ASPECTS baixo e grau de recanalização TICI 2B-3 foram preditores independentes de TH radiológica, enquanto o INR elevado foi o único preditor independente de TH sintomática no período pós-procedimento. Esses achados reforçam que o risco de TH não se restringe ao contexto da trombólise intravenosa, sendo igualmente relevante em pacientes submetidos a procedimentos endovasculares.

O tempo desde o início dos sintomas até o tratamento é um fator determinante tanto para a eficácia terapêutica quanto para o risco de TH. O tratamento com alteplase deve ser iniciado em até 4,5 horas do início dos sintomas, e o risco de hemorragia aumenta progressivamente com o retardo no tratamento, pois a BHE torna-se progressivamente mais vulnerável à medida que a isquemia se perpetua (Neaca et al., 2025). A variabilidade pressórica elevada nas primeiras 24 horas após o AVCi também foi identificada como fator preditor independente de TH, sugerindo que o manejo pressórico rigoroso, com evitação de picos hipertensivos no período pós-reperusão, pode constituir medida protetória relevante (Neaca et al., 2025).

4.4. AVC Isquêmico e Transformação Hemorrágica na Região Amazônica: Contexto e Desafios

A Região Amazônica apresenta particularidades epidemiológicas, geográficas e assistenciais que influenciam diretamente o manejo do AVCi e o risco de TH. O perfil regional inclui alta prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, condições que compreendem os principais fatores de risco modificáveis para AVCi e

para TH (Rezende; Amorim; Sousa, 2021). Duarte et al. (2024), em análise das séries temporais de mortalidade por AVC no estado do Pará entre 2000 e 2021, identificaram tendência crescente dos coeficientes de mortalidade, com desigualdades expressivas entre municípios com e sem acesso a serviços de neurologia especializada.

O tempo prolongado entre o início dos sintomas e o atendimento hospitalar é uma característica epidemiológica central da Região Amazônica, decorrente das grandes distâncias geográficas, das dificuldades de acesso fluvial e da escassez de unidades de AVC fora dos grandes centros urbanos (Rezende; Amorim; Sousa, 2021). Esse retardo aumenta o volume do core isquêmico e a extensão do dano à BHE, elevando o risco de TH mesmo quando o tratamento de reperfusão é ofertado dentro da janela terapêutica, pois o tecido isquêmico permanece vulnerável por tempo superior ao das populações atendidas em menor tempo.

Santos et al. (2024), ao analisarem a caracterização epidemiológica da mortalidade por AVC no Brasil entre 2013 e 2022, identificaram que as regiões Norte e Nordeste apresentaram maior proporção de óbitos em idades mais jovens em comparação com as regiões Sudeste e Sul, achado que pode refletir o subdiagnóstico de fatores de risco cardiovascular, o acesso tardio ao tratamento e a menor disponibilidade de terapias de reperfusão nessas regiões. Essa realidade impõe a necessidade de estudos específicos sobre o perfil da TH na Amazônia, que permitam o desenvolvimento de ferramentas de estratificação de risco e intervenções adaptadas às peculiaridades do território e da população local, incluindo a incorporação da telemedicina como instrumento de triagem

nerológica remota e antecipação de decisões terapêuticas (Wang et al., 2025).

5. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidenciou que a transformação hemorrágica constitui uma complicação frequente e de elevada gravidade no AVC isquêmico, ocorrendo em proporção expressiva dos pacientes — especialmente naqueles com múltiplos fatores de risco concomitantes — e associando-se a desfechos clínicos significativamente piores, incluindo maior mortalidade hospitalar e maior grau de incapacidade funcional.

Os preditores independentes de TH mais consistentemente identificados na literatura analisada foram: hiperglicemia na admissão, gravidade clínica elevada aferida pelo score NIHSS, fibrilação atrial, uso prévio de anticoagulante e grande volume de infarto ao exame de neuroimagem. Esses fatores são acessíveis na prática clínica da Região Amazônica e reforçam a viabilidade de ferramentas de estratificação de risco multiparamétricas, especialmente quando combinadas em modelos preditivos que integram variáveis clínicas, laboratoriais e imagenológicas, conforme demonstrado pelos modelos de aprendizado de máquina revisados, que alcançaram c-index superior a 0,83.

No contexto amazônico, o tempo prolongado entre o início dos sintomas e o atendimento hospitalar emerge como fator agravante regional com impacto direto na extensão do dano isquêmico e no risco de TH, reflexo das grandes distâncias geográficas, das dificuldades de acesso fluvial e da escassez de unidades de AVC fora dos grandes centros urbanos. A mortalidade crescente por AVC na

região, com maior proporção de óbitos em idades mais jovens nas regiões Norte e Nordeste, reforça a urgência de intervenções estruturais que incluam a expansão da rede de atenção pré-hospitalar, a telemedicina para triagem neurológica remota, a ampliação do acesso à trombólise nos municípios do interior e a criação de unidades de AVC descentralizadas.

Estudos futuros devem priorizar o desenvolvimento e a validação de modelos preditivos de TH especificamente calibrados para a população amazônica, incorporando variáveis regionais como modalidade de transporte, tempo de transferência intermunicipal e disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos, de modo a permitir estratégias de estratificação de risco adaptadas às peculiaridades do território e às necessidades da população local.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BABENKO, V. A. et al. The role of matrix metalloproteinases in hemorrhagic transformation in the treatment of stroke with tissue plasminogen activator. *Journal of Personalized Medicine*, Basel, v. 13, n. 7, e1175, 2023.

DUARTE, E. C. et al. Mortalidade por acidente vascular cerebral no estado do Pará, Brasil, 2000-2021: tendências e desigualdades regionais. *Journal of Human Growth and Development*, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 68-78, 2024.

GBD 2019 STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, London, v. 20, n. 10, p. 795-820, 2021.

HONIG, A. et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a quantitative systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 11, n. 5, e1162, 2022.

JAVED, K. et al. Predictors of radiographic and symptomatic hemorrhagic conversion following endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. *Cureus*, Palo Alto, v. 14, n. 4, e24449, 2022.

KOVACS, K. B. et al. Hemorrhagic transformation of ischemic strokes. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 24, n. 18, e14067, 2023.

MARTINS, M. E. F. et al. Epidemiologia das taxas de internação e de mortalidade por acidente vascular cerebral isquêmico no Brasil. *Brazilian Medical Students*, Porto Alegre, v. 8, n. 12, 2023.

NEACA, I. et al. Risk factors and outcomes of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke following thrombolysis: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Medicina*, Kaunas, v. 61, n. 4, e722, 2025.

NEACA, I. et al. Cardiovascular risk factors involved in hemorrhagic transformation after intravenous thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 26, n. 20, e10186, 2025.

REZENDE, R. W. S.; AMORIM, F. C.; SOUSA, E. J. S. Perfil epidemiológico de pacientes internados por AVC em Belém-PA entre 2016 a 2020. *Amazônia: Science and Health*, Porto Nacional, v. 9, n. 1, p. 36-47, 2021.

SANTOS, N. S. S. et al. Caracterização epidemiológica da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no período de 2013 a 2022. A.R International Health Beacon Journal, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 63-76, 2024.

SBAVC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES. Números do AVC no Brasil e no Mundo. Disponível em: <https://avc.org.br/sobre-a-sbavc/numeros-do-avc-no-brasil-e-no-mundo/>. Acesso em: 20 abr. 2025.

SUN, J. et al. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Neurology, Lausanne, v. 14, e1079205, 2023.

THOMAS, S. E. et al. A review of risk factors and predictors for hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. Disease Markers, London, v. 2021, e4244267, 2021.

WANG, B. et al. Early predictive accuracy of machine learning for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Internet Research, Toronto, v. 27, e71654, 2025.

BARBOSA, A. M. L. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes internados por acidente vascular cerebral no nordeste do Brasil. Revista Eletrônica Acervo Saúde, São Paulo, v. 13, n. 1, e5155, 2021.

BERGE, E. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. European Stroke Journal, London, v. 6, n. 1, p. I-LXII, 2021.

POWERS, W. J. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018

guidelines for the early management of acute ischemic stroke. Stroke, Baltimore, v. 50, n. 12, p. e344-e418, 2019.

RODRIGUES, M. et al. Transição hemorrágica no AVC isquêmico: fisiopatologia, classificação e implicações clínicas. Revista Brasileira de Neurologia, Rio de Janeiro, v. 58, n. 3, p. 15-24, 2022.

VELILLA-ALONSO, G. et al. Hemorrhagic transformation after endovascular treatment of large vessel occlusion stroke: predictors and clinical outcomes. Journal of Neurointerventional Surgery, London, v. 16, n. 2, p. 154-159, 2024.

¹ Mestre em Saúde e Biodiversidade. Universidade Federal de Roraima – UFRR. Boa Vista, Roraima, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-8787-2260>

² Mestra em Saúde e Biodiversidade. Universidade Federal de Roraima – UFRR. Boa Vista/Roraima/Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-3142-5480>

³ Especialização em Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais Faculdade Unibf. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁴ Graduanda em Medicina. AFYA-Paraíba. João Pessoa/Paraíba/Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁵ Graduando em Medicina. AFYA-Paraíba. João Pessoa/Paraíba/Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-6848-3242>

⁶ Graduanda em Medicina. Universidade Paranaense- UNIPAR. Umuarama/Paraná/Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁷ Mestre em Saúde e Biodiversidade pela Universidade Federal de Roraima – UFRR. Boa Vista/Roraima/Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-9003-773X>

⁸ Graduanda em Medicina. Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS/IMIP. Recife/Pernambuco/Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-7806-7117>

⁹ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos – UNIFIP. Patos/Paraíba/Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-6301-3044>

¹⁰ Graduando em Medicina. Centro Universitário de Patos – UNIFIP. Patos/Paraíba/Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4125-4894>